

Rec'd PCT/PTO 25 JAN 2005

PCT/EP 03/08127



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

24 JUL 2003 #2

REC'D 25 AUG 2003

WIPO

PCT

10/522303

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

02016683.1

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

BEST AVAILABLE COPY



Anmeldung Nr:

Application no.: 02016683.1

Demande no:

Anmeldetag:

Date of filing: 26.07.02

Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

ALTANA Pharma AG
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
ALLEMAGNE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:

(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.

If no title is shown please refer to the description.

Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Tryptase-Inhibitoren

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)

Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

C07D207/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE SK TR

26. Juli 2002

PATENTANMELDUNG

ALTANA Pharma AG
Byk-Gulden-Str. 2
D-78467 Konstanz

Tryptase-Inhibitoren

EPO - Munich
51
26. Juli 2002

Tryptase-Inhibitoren

Anwendung der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Tryptase-Inhibitoren, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

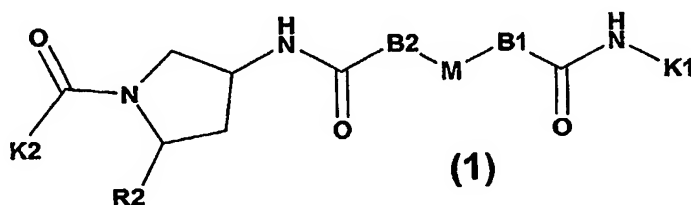
Bekannter technischer Hintergrund

In den internationalen Anmeldungen WO95/32945, WO96/09297, WO98/04537, WO99/12918, WO99/24395, WO99/24407, WO99/40073, WO99/40083, WO00/14097 WO01/10845, WO01/10848, WO01/19809, WO01/46128 und WO01/46168 werden niedermolekulare bivalente Verbindungen als Tryptaseinhibitoren beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

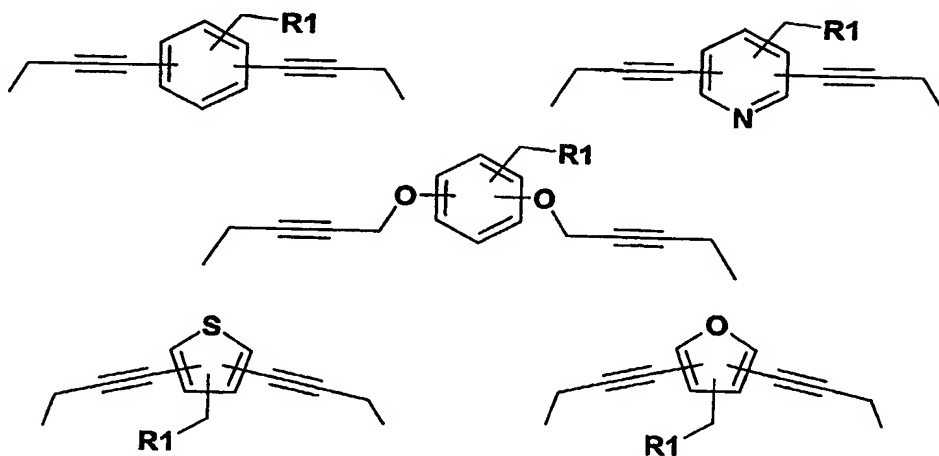
Es wurde nun gefunden, dass die nachfolgend näher beschriebenen Verbindungen der Formel 1 überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel 1



worin

M einen Zentralbaustein ausgewählt aus folgender Übersicht darstellt



wobei

R1 Hydroxycarbonyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl bedeutet,

B1 und B2 gleich oder verschieden sind und -O-, -NH-, -O-(CH₂)_m-O- oder -O-(CH₂)_m-NH- bedeuten,

m für 1, 2, 3 oder 4 steht,

K1 -B3-Z1-B5-X1 bedeutet,

K2 -B4-Z2-B6-X2 bedeutet,

B3 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,

B4 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,

B5 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,

B6 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden sind und Amino, Aminocarbonyl, Amidino oder Guanidino bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5,2-Pyridinylen, 3,6-Pyridinylen, 4,2-Pyridinylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen, 1,3-Cyclohexylen oder 1,4-Cyclohexylen bedeuten,

R2 -C(O)OR₃ oder -C(O)N(R₄)R₅ bedeutet, wobei

R₃ Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl, 3-7C-Cycloalkylmethyl oder Benzyl bedeutet,

R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeuten, oder worin R₄ und R₅ gemeinsam und unter Einschluss des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidiny-, 1-Piperidiny-, 1-Hexahydroazepiny-, 1-Piperaziny- oder 4-Morpholinyrest darstellen,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, Iso-Butyl-, sec-Butyl-, tert-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

3-7C-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

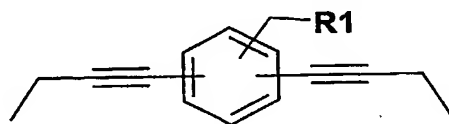
3-7C-Cycloalkylmethyl steht für einen Methylrest, der durch einen der vorstehend genannten 3-7C-Cycloalkylreste substituiert ist. Bevorzugt seien die 3-5C-Cycloalkylmethylreste Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl und Cyclopentylmethyl genannt.

1-2C-Alkylen steht für den Methylen- $[-CH_2-]$ oder den Ethylenrest $[-CH_2-CH_2-]$.

1-4C-Alkoxy steht für Reste, die neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthalten. Beispielsweise seien genannt der Butoxy-, iso-Butoxy-, sec-Butoxy-, tert-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und bevorzugt der Ethoxy- und Methoxyrest.

1-4C-Alkoxycarbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxycarbonyl- $[CH_3O-C(O)-]$ und der Ethoxycarbonylrest $[CH_3CH_2O-C(O)-]$ genannt.

Die Definition von M enthält chemische Formeln, wie zum Beispiel



Die dargestellte Formel zeigt an, dass die Reste $-CH_2-R1$, $-CH_2-C\equiv C-$ und $-C\equiv C-CH_2-$ in jeder beliebigen Kombination mit dem Benzolring verknüpft sein können.

Die Gruppen Z1 bzw. Z2 befinden sich definitionsgemäß zwischen den Gruppen B3 und B5 ($-B3-Z1-B5-$) bzw. B4 und B6 ($-B4-Z2-B6-$). Entsprechend steht bei den beispielhaft genannten divalenten Gruppierungen (z. B. 4,2-Pyridinylen) die erste Zahl für die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe B3 bzw. B4 und die zweite Zahl für die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe B5 bzw. B6.

Die Gruppen Z1 und Z2 können unter anderem die Bedeutung 1,4-Cyclohexylen und 1,3-Cyclohexylen annehmen. Die Erfindung umfasst sowohl Verbindungen der Formel 1, in denen die Gruppen B3, B5 bzw. B4, B6 (1e,4e)-, (1a,4a)-, (1e,4a)-, (1a,4e)-, (1e,3e)-, (1a,3a)-, (1e,3a)- und (1a,3e)- mit dem Cyclohexylenrest verknüpft sind. Bevorzugt ist in diesem Zusammenhang insbesondere die (1e,4e)-Verknüpfung ("e" bedeutet äquatorial und "a" bedeutet axial).

In den substituierten Pyrrolidin-Bausteinen der Verbindungen der Formel 1 sind verschiedene Konfigurationen möglich. Diese werden nach der Nomenklatur von Cahn, Ingold und Prelog mit (2S, 4S)-, (2R, 4R)-, (2S, 4R)- und (2R, 4S)- bezeichnet. Die Erfindung umfasst Verbindungen der Formel 1, die

Pyrrolidin-Bausteine mit jeder dieser Konfigurationen enthalten können. Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel 1, in denen die Konfiguration am Pyrrolidin-Baustein (2S, 4S)- ist.

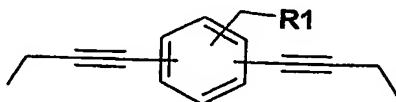
Als Salze kommen für Verbindungen der Formel 1 - je nach Substitution - Säureadditionssalze und Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Dem Fachmann ist bekannt, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen als auch ihre Salze, wenn sie zum Beispiel in kristalliner Form isoliert werden, verschiedene Mengen an Lösungsmitteln enthalten können. Die Erfindung umfasst daher auch alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Verbindungen der Formel 1, sowie alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Salze der Verbindungen der Formel 1.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel 1 sind solche, worin M folgenden Zentralbaustein darstellt



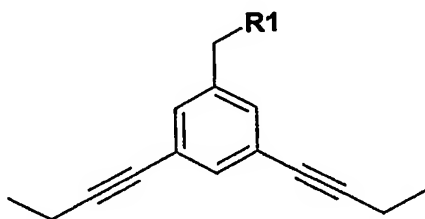
wobei

R1 Hydroxycarbonyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl bedeutet,

B1 und B2 gleich oder verschieden sind und -O- oder -O-(CH₂)_m-O- bedeuten,

- m für 2 steht,
 K1 -B3-Z1-B5-X1 bedeutet,
 K2 -B4-Z2-B6-X2 bedeutet,
 B3 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,
 B4 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,
 B5 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,
 B6 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,
 X1 und X2 gleich oder verschieden sind und Amino oder Amidino bedeuten,
 Z1 3,6-Pyridinylen, 4,2-Pyridinylen, 1,3-Phenylen oder 1,4-Phenylen bedeutet,
 Z2 1,3-Phenylen oder 1,4-Phenylen bedeutet,
 R2 -C(O)OR₃ bedeutet, wobei
 R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl, 3-7C-Cycloalkylmethyl oder Benzyl bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel 1 sind solche, worin
 M folgenden Zentralbaustein darstellt



wobei

- R1 Methoxycarbonyl bedeutet,
 B1 und B2 gleich sind und -O- bedeuten,
 K1 -B3-Z1-B5-X1 bedeutet,
 K2 -B4-Z2-B6-X2 bedeutet,
 B3 Methylen bedeutet,
 B4 Ethylen bedeutet,
 B5 eine Bindung oder Methylen bedeutet,
 B6 Methylen bedeutet,
 X1 und X2 gleich sind und Amino bedeuten,
 Z1 3,6-Pyridinylen, 4,2-Pyridinylen, 1,3-Phenylen oder 1,4-Phenylen bedeutet,
 Z2 1,3-Phenylen oder 1,4-Phenylen bedeutet,
 R2 Methoxycarbonyl bedeutet,
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Verbindungen der Formel 1 sind

4-(3-{3-[3-(3-Aminomethyl-benzylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-methoxy-carbonylmethyl-phenyl}-prop-2-
inyloxy-carbonylamino)-1-[3-(3-aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,
4-(3-{3-[3-(3-Aminomethyl-benzylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-methoxy-carbonylmethyl-phenyl}-prop-2-
inyloxy-carbonylamino)-1-[3-(4-aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,
1-[3-(3-Aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-4-(3-{3-[3-(6-amino-pyridin-3-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-
ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl}-prop-2-inyloxy-carbonylamino)-pyrrolidin-2-
carbonsäuremethylester,
1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-4-(3-{3-[3-(6-amino-pyridin-3-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-
ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl}-prop-2-inyloxy-carbonylamino)-pyrrolidin-2-
carbonsäuremethylester,
1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-4-(3-{3-[3-(2-amino-pyridin-4-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-
ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl}-prop-2-inyloxy-carbonylamino)-pyrrolidin-2-
carbonsäuremethylester,
1-[3-(3-Aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-4-(3-{3-[3-(2-amino-pyridin-4-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-
ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl}-prop-2-inyloxy-carbonylamino)-pyrrolidin-2-
carbonsäuremethylester,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

Die Verbindungen der Formel 1 setzen sich aus einer Vielzahl von Bausteinen (M, B1, B2, B3, B4, B5, B6, K1, K2, X1, X2, Z1 und Z2) zusammen. Ihre Synthese kann grundsätzlich ausgehend von jedem dieser Bausteine erfolgen. Bei weitgehend symmetrisch aufgebauten Verbindungen der Formel 1 bietet sich der Aufbau beginnend vom Zentralbaustein M an, während bei überwiegend unsymmetrischen Verbindungen der Formel 1 die Synthese ausgehend von einer der Endgruppen K1 oder K2 vorteilhaft sein kann.

Die Verknüpfung der Bausteine erfolgt dabei immer nach dem gleichen, dem Fachmann an sich bekannten Muster.

Dem Fachmann ist bekannt, dass die Verbindungen der Formel 1 entweder Baustein für Baustein aufgebaut werden können, oder dass zunächst größere aus mehreren Einzelbausteinen bestehende Fragmente erstellt werden können, die anschließend zum Gesamtmolekül zusammengesetzt werden.

Aufgrund der Bedeutungen, die die einzelnen Bausteine der Verbindungen der Formel 1 annehmen können, treten in den Verbindungen der Formel 1 Ether [-O-], Amid- [-C(O)-NH-] oder Carbamatbrücken [-O-C(O)-NH-] auf.

Die Art und Weise, wie solche Brücken hergestellt werden, sind dem Fachmann an sich bekannt, geeignete Methoden und Ausgangsverbindungen zu ihrer Herstellung werden beispielsweise in March,

Advanced Organic Chemistry , Reactions, Mechanisms and Structure, Third Edition, 1985, John Wiley & Sons beschrieben.

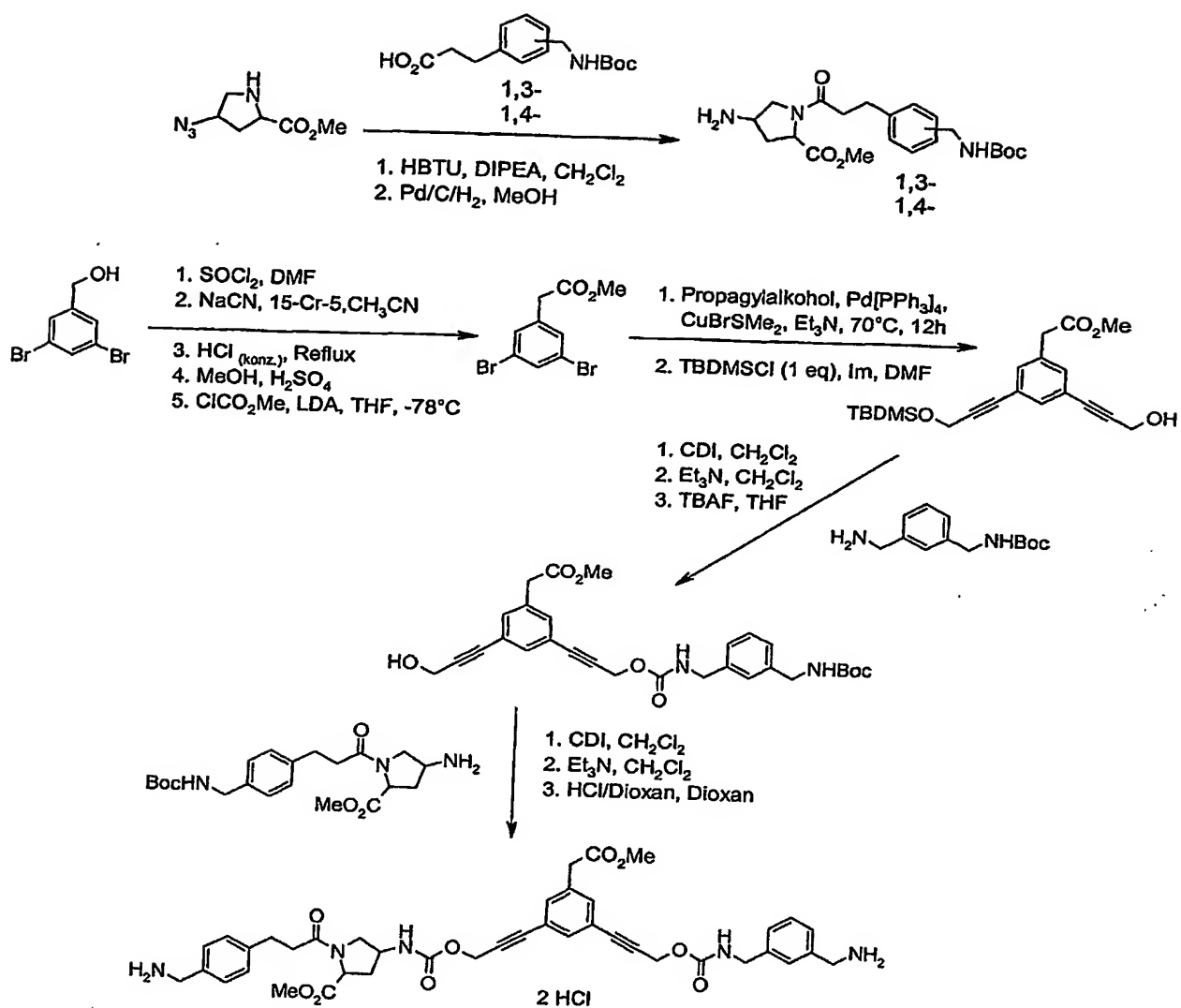
Etherbrücken können beispielsweise nach der Methode von Williamson hergestellt werden.

Auch für die Darstellung von Amidbrücken gibt es eine Vielzahl bekannter Methoden. Als Beispiel sei hier die Umsetzung von Säurechloriden mit primären oder sekundären Aminen genannt. Des weiteren sei auch auf all die Methoden verwiesen, die für die Peptidchemie entwickelt wurden.

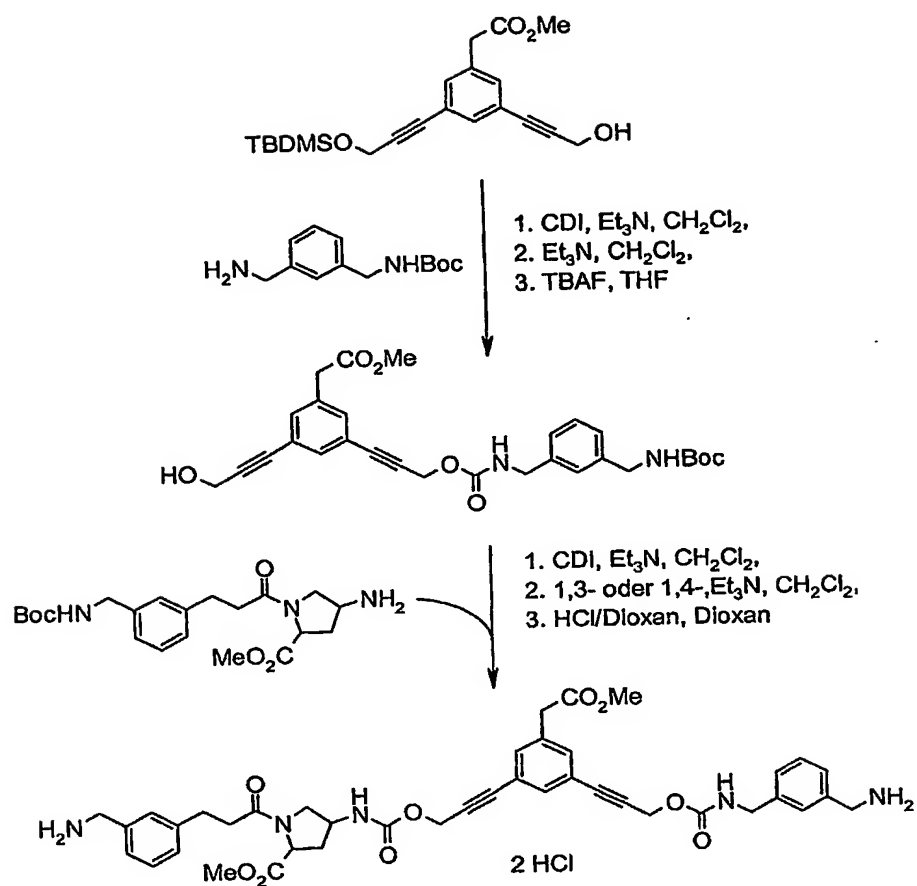
Carbamatbrücken können z. B. durch Reaktion von Chlorkohlensäureestern mit Aminen hergestellt werden. Die Chlorkohlensäureester ihrerseits können aus Alkoholen und Phosgen aufgebaut werden. Eine weitere Variante zum Aufbau von Carbamatbrücken stellt die Addition von Alkoholen an Isocyanate dar. Ähnlich wie bei den Carbamatbrücken können ausgehend von Chlorkohlensäureestern durch Umsetzung mit Alkoholen (anstatt Aminen) Carbonatbrücken hergestellt werden.

Die Synthese beispielhafter Verbindungen der Formel 1 wird in den nachfolgenden Reaktionsschemata 1 – 4 dargestellt.

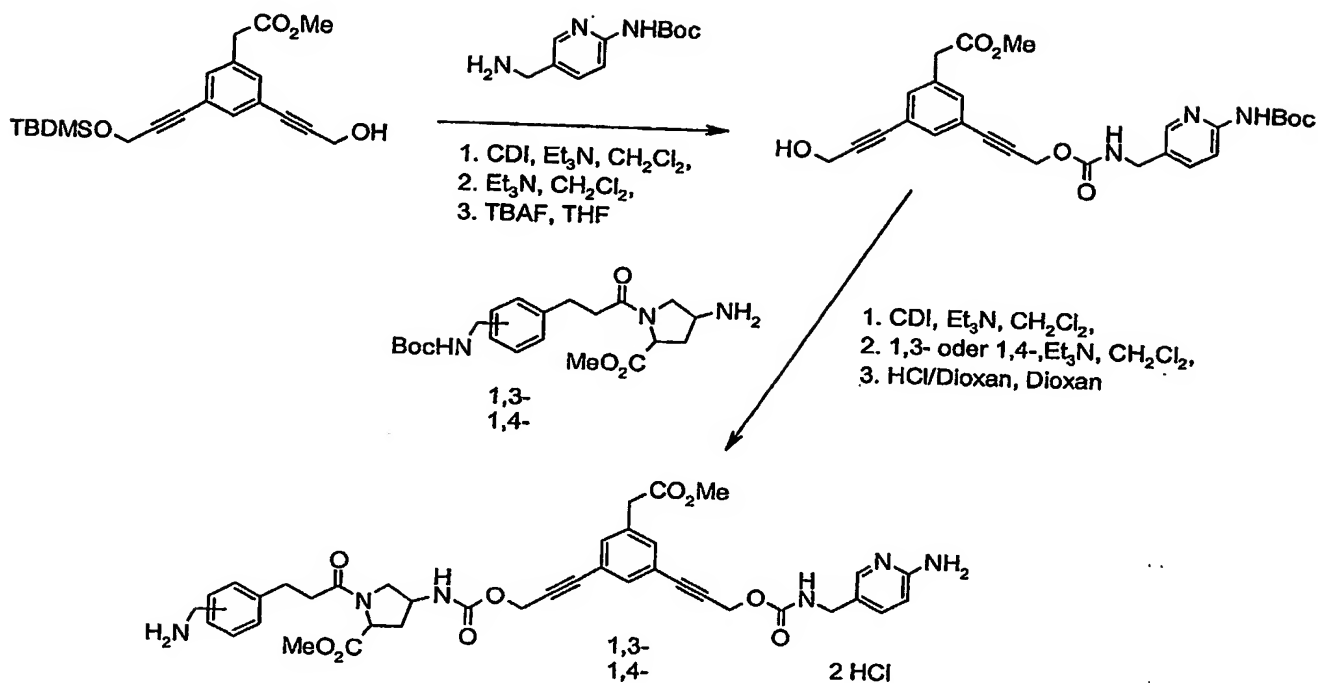
Reaktionsschema 1:



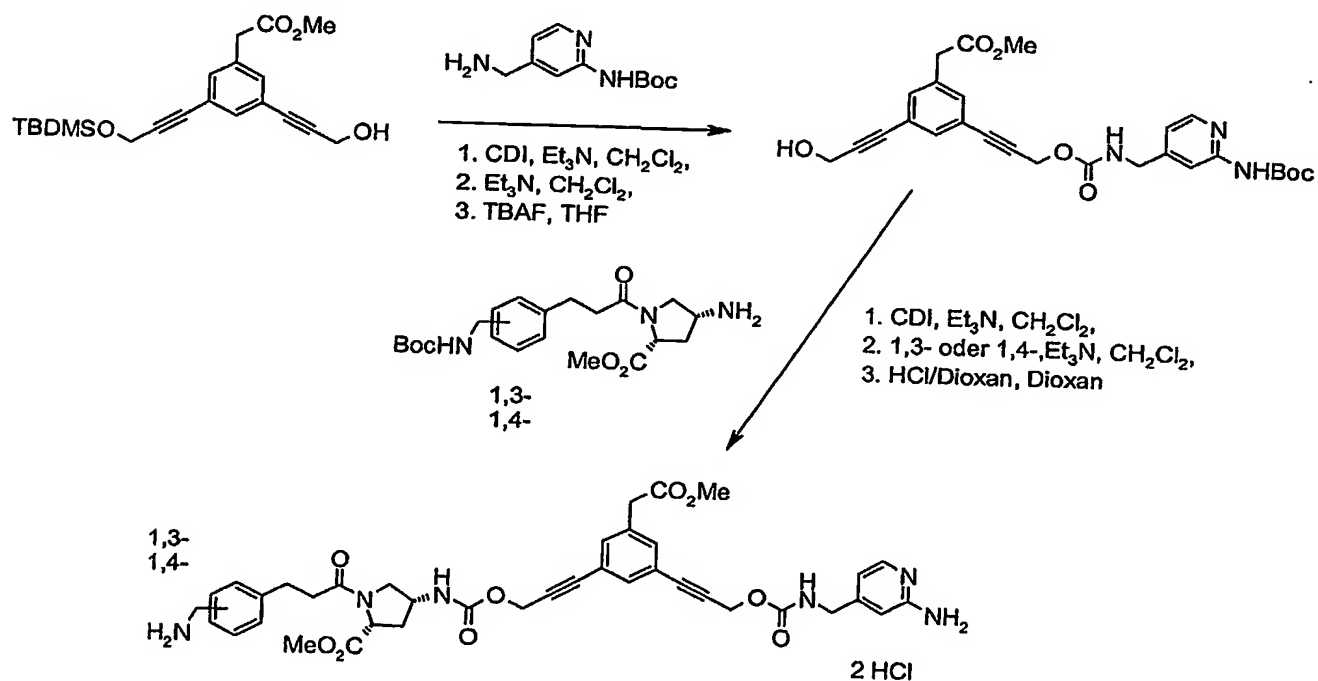
Reaktionsschema 2:



Reaktionsschema 3:



Reaktionsschema 4:



Weitere Verbindungen der Formel 1, deren Herstellung in den Reaktionsschemata nicht explizit beschrieben ist, können in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden.

Als Ausgangsverbindung für am Zentralbaustein M para verknüpfte Verbindungen der Formel 1 kann beispielsweise (2,5-Dibromphenyl)essigsäuremethylester dienen.

Dem Fachmann ist außerdem bekannt, daß es im Fall mehrerer reaktiver Zentren an einer Ausgangs- oder Zwischenverbindung notwendig sein kann, ein oder mehrere reaktive Zentren temporär durch Schutzgruppen zu blockieren, um eine Reaktion gezielt am gewünschten Reaktionszentrum ablaufen zu lassen. Eine ausführliche Beschreibung zur Anwendung einer Vielzahl bewährter Schutzgruppen findet sich beispielsweise in T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. einem Keton, wie Aceton, Methylethylketon oder Methylisobutylketon, einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol wie Ethanol oder Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

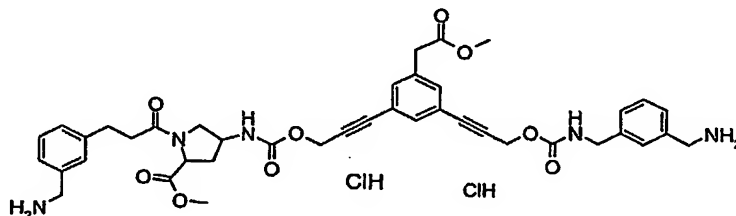
In den folgenden Beispielen steht die Abkürzung RT für Raumtemperatur, h für Stunden, Min. für Minuten, ber. für berechnet und gef. für gefunden.

Die beispielhaft genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

Beispiele**Endverbindungen:****Allgemeine Vorschrift**

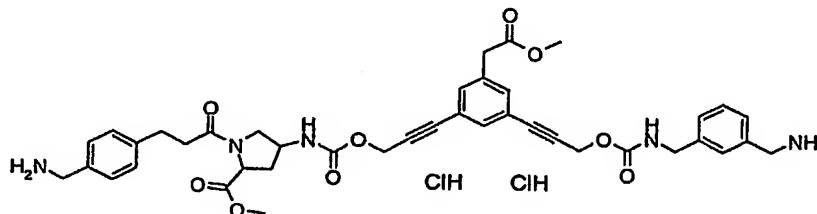
Eine Lösung der jeweiligen Boc-geschützten bivalenten Verbindung (A1 - A6; 1,0 mmol) in Dioxan (12.5 ml) wird mit einer gesättigten Lösung von HCl in Dioxan (12.5 ml) versetzt und bei RT 8-10 h gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether (10 ml) verdünnt und der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Diethylether (3 x 5 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man die Titelverbindungen (Endverbindungen 1-6) als farblose Feststoffe.

1. 4-(3-{3-[3-(3-Aminomethyl-benzylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-methoxy-carbonylmethyl-phenyl}-prop-2-ynyloxycarbonylamino)-1-[3-(3-aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester Dihydrochlorid



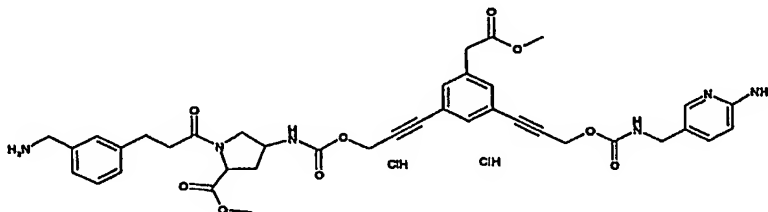
MS: ber.: $C_{41}H_{45}N_5O_9$ (751.8), gef.: $[MH^+]$ 752.3

2. 4-(3-{3-[3-(3-Aminomethyl-benzylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-methoxy-carbonylmethyl-phenyl}-prop-2-ynyloxycarbonylamino)-1-[3-(4-aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester Dihydrochlorid



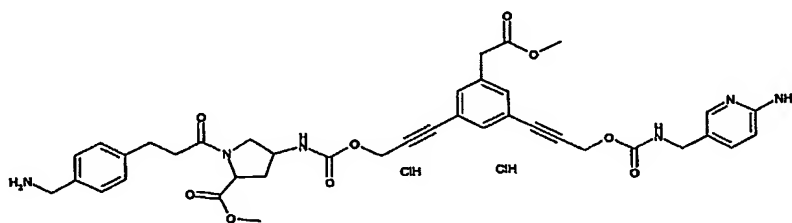
MS: ber.: $C_{41}H_{45}N_5O_9$ (751.8), gef.: $[MH^+]$ 752.3

3. 1-[3-(3-Aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-4-(3-[3-[3-(6-amino-pyridin-3-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl]-prop-2-ynyloxycarbonylamino)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester Dihydrochlorid



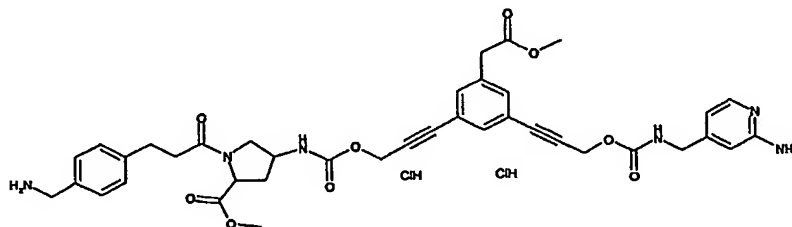
MS: ber.: $C_{39}H_{42}N_6O_9$ (738.8), gef.: $[MH^+]$ 739.3, $[MNH_4^+]$ 757.3

4. 1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-4-(3-[3-[3-(6-amino-pyridin-3-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl]-prop-2-ynyloxycarbonylamino)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester Dihydrochlorid



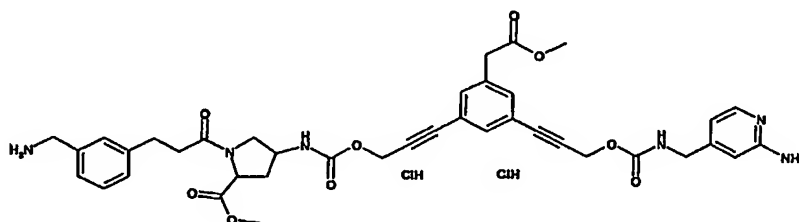
MS: ber.: $C_{39}H_{42}N_6O_9$ (738.8), gef.: $[MH^+]$ 739.3

5. 1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-4-(3-[3-[3-(2-amino-pyridin-4-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl]-prop-2-ynyloxycarbonylamino)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester Dihydrochlorid



MS: ber.: $C_{39}H_{42}N_6O_9$ (738.8), gef.: $[MH^+]$ 739.2

6. 1-[3-(3-Aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-4-(3-{3-[3-(2-amino-pyridin-4-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl}-prop-2-ynyloxycarbonylamino)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester Dihydrochlorid



MS: ber.: $C_{39}H_{42}N_6O_9$ (738.8), gef.: $[MH^+]$ 739.3

Ausgangs- und Zwischenverbindungen:**Allgemeine Vorschrift I:**

Eine Lösung der jeweiligen Hydroxyverbindungen A21 - A23 in CH_2Cl_2 (10 ml) wird mit N,N-Carbonyldiimidazol (0.19 g, 1.2 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3-4 h bei RT gerührt und anschließend mit CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt und mit einer halbgesättigten wässrigen NaCl-Lösung (15 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wird in CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst und die jeweilige Boc-geschützte Zwischenverbindung A7 bzw. A8 zugegeben. Man rührt über Nacht bei RT, versetzt mit DMF (4 ml) und rührt das Reaktionsgemisch weitere 8 h bei 55°C. Im Anschluss wird die Reaktionslösung mit CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt und mit einer halbgesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung (15 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie [Tol/Ac (8:2)] und ergibt die Titelverbindungen (A1– A6).

A1. 1-[3-(3-tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-propanoyl]-4-[3-(3-{3-[3-(tert-butoxycarbonylamino-methyl)-benzylcarbamoxyloxy]-prop-1-ynyl}-5-methoxy-carbonylmethyl-phenyl)-prop-2-ynyloxycarbonylamino]-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester

Verbindung A21 (0.2 g, 0.38 mmol) wird nach der allgemeinen Vorschrift I mit N,N-Carbonyldiimidazol (95 mg, 0.58 mmol) und Verbindung A7 (0.17 g, 0.42 mmol) umgesetzt. Die Titelverbindung (340 mg) wird als fester farbloser Schaum isoliert. DC [Tol/Ac (7:3)], $R_f = 0.47$.

MS: ber.: $\text{C}_{51}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_{13}$ (952.1), gef.: $[\text{MNH}_4^+]$ 968.9 und $[\text{MNa}^+]$ 974.3

A2. 1-[3-(4-tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-propanoyl]-4-[3-(3-{3-[3-(tert-butoxycarbonylamino-methyl)-benzylcarbamoxyloxy]-prop-1-ynyl}-5-methoxy-carbonylmethyl-phenyl)-prop-2-ynyloxycarbonylamino]-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester

Verbindung A21 (0.3 g, 0.58 mmol) wird nach der allgemeinen Vorschrift I mit N,N-Carbonyldiimidazol (0.14 g, 0.86 mmol) und Verbindung A8 (0.28 g, 0.69 mmol) umgesetzt. Die Titelverbindung (177 mg) fällt als fester farbloser Schaum an. DC [Tol/Ac (9:1)], $R_f = 0.44$.

MS: ber.: $\text{C}_{51}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_{13}$ (952.1), gef.: $[\text{MNH}_4^+]$ 968.9 und $[\text{MNa}^+]$ 974.3

- A3. 4-(3-{3-[3-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl}-prop-2-ynyloxycarbonylamino)-1-{3-[3-(tert-butyloxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-propanoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester

Verbindung A23 (0.25 g, 0.49 mmol) wird nach der allgemeinen Vorschrift I mit N,N-Carbonyldiimidazol (125 mg, 0.77 mmol) und Verbindung A7 (0.22 g, 0.54 mmol) umgesetzt. Die Titelverbindung (375 mg) fällt als fester farbloser Schaum an. DC [Tol/Ac (7:3)], $R_f = 0.41$.

MS: ber.: $C_{49}H_{58}N_6O_{13}$ (939.0), gef.: $[MH^+]$ 939.1 und $[MNa^+]$ 961.1

- A4. 4-(3-{3-[3-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl}-prop-2-ynyloxycarbonylamino)-1-{3-[4-(tert-butyloxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-propanoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester

Verbindung A23 (0.29 g, 0.58 mmol) wird nach der allgemeinen Vorschrift I mit N,N-Carbonyldiimidazol (0.14 mg, 0.87 mmol) und Verbindung A8 (0.26 g, 0.63 mmol) umgesetzt. Die Titelverbindung (206 mg) fällt als fester farbloser Schaum an. DC [Tol/Ac (7:3)], $R_f = 0.35$.

MS: ber.: $C_{49}H_{58}N_6O_{13}$ (939.0), gef.: $[MH^+]$ 939.1 und $[MNa^+]$ 961.2

- A5. 4-(3-{3-[3-(2-tert-Butyloxycarbonylamino-pyridin-4-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl}-prop-2-ynyloxycarbonylamino)-1-{3-[4-(tert-butyloxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-propanoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester

Verbindung A22 (0.3 g, 0.59 mmol) wird nach der allgemeinen Vorschrift I mit N,N-Carbonyldiimidazol (0.15 g, 0.93 mmol) und Verbindung A8 (0.24 g, 0.59 mmol) umgesetzt. Die Titelverbindung (160 mg) wird als fester farbloser Schaum isoliert. DC [Tol/Ac (7:3)], $R_f = 0.39$.

MS: ber.: $C_{49}H_{58}N_6O_{13}$ (939.0), gef.: $[MH^+]$ 939.1 und $[MNa^+]$ 961.2

- A6. 4-(3-{3-[3-(2-tert-Butyloxycarbonylamino-pyridin-4-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl}-prop-2-ynyloxycarbonylamino)-1-{3-[3-(tert-butyloxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-propanoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester

Verbindung A22 (0.25 g, 0.49 mmol) wird nach der allgemeinen Vorschrift I mit N,N-Carbonyldiimidazol (125 mg, 0.75 mmol) und Verbindung A7 (0.20 g, 0.49 mmol) umgesetzt. Die Titelverbindung (173 mg) fällt als fester farbloser Schaum an. DC [Tol/Ac (7:3)], $R_f = 0.38$.

MS: ber.: $C_{49}H_{58}N_6O_{13}$ (939.0), gef.: $[MH^+]$ 939.1 und $[MNa^+]$ 961.2

A7. 4-Amino-1-[3-[3-(tert-butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-propanoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester

4,7 g (10,9 mmol) 4-Azido-1-[3-(3-tert-butyloxycarbonylaminomethylphenyl)propionyl]prolinmethylester (A24) werden in 70 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 0,5 g Pd/C(10%) hydriert. Nach Beendigung der Reaktion wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 3,8 g der Titelverbindung als farblosen, erstarrten Schaum. Das Massenspektrum zeigt den Molekülpeak MH^+ bei 406 Da.

A8. 4-Amino-1-[3-[4-(tert-butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-propanoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester

6,27 g (14,5 mmol) 4-Azido-1-[3-(4-tert-butyloxycarbonylaminomethylphenyl)propionyl]prolinmethylester (Ausgangsverbindung A28) werden in 200 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 0,6 g Pd/C(10%) hydriert. Nach Beendigung der Reaktion wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Nach Trocknen im Hochvakuum erhält man 5,47 g der Titelverbindung als farblosen, erstarrten Schaum. Das Massenspektrum zeigt den Molekülpeak MH^+ bei 406 Da.

A9. 3,5-Dibrombenzylchlorid

3,5-Dibrombenzylalkohol (9,8 g, 36,9 mmol) wird in DMF (100ml) gelöst und unter Rühren langsam Thionylchlorid (5ml) zugetropft. Nach 30 min. wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in EE (150 ml) aufgenommen. Zur Aufarbeitung wird die organische Phase mit Eiswasser (50 ml) und anschließend mit halbgesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhält die Titelverbindung (10,4 g) als gelben Feststoff. DC [PE/EE (95:05)], $R_f = 0.69$.

A10. 3,5-Dibrombenzylcyanid

Zu einer Suspension von NaCN (4,9 g, 99,8 mmol) und 15-Crown-5 (5ml) in Acetonitril (40 ml) tropft man unter Rühren eine Lösung von 3,5-Dibrombenzylchlorid (10,4 g, 36,4 mmol) in Acetonitril (40 ml). Man rührt über Nacht bei RT. Das Reaktionsgemisch wird in EE (150 ml) aufgenommen und mit halbgesättigter wässriger NaCl-Lösung (2 x 70 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Die anschließende Reinigung mittels Flash Chromatographie [PE/EE (9:1)] liefert die Titelverbindung (7,25 g) als gelben Feststoff. DC [PE/EE (9:1)], $R_f = 0.43$

MS: ber.: $C_8H_5Br_2N$ (274,9), gef.: $[M^+]$ 275,0

A11. 3,5-Dibrombenzylsäure

3,5-Dibrombenzylcyanid (18.6 g, 67.5 mmol) wird in konzentrierter HCl (350 ml) suspendiert und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 4 h unter Rückfluss gekocht. Der Feststoff wird abfiltriert, mit H₂O gewaschen und in 2 N NaOH (300 ml) gelöst. Die wässrige Phase wird mit EE (3x 150 ml) extrahiert. Danach säuert man die wässrige Phase mit halbkonzentrierter wässriger HCl an. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält die Titelverbindung (14.2) als farbloses Pulver. DC [PE:EE (8.5:1.5)], $R_f = 0.15$.

MS: ber.: C₈H₆O₂Br₂ (293,9), gef.: [M⁺] 294

A12. 3,5-Dibrombenzylsäuremethylester

3,5-Dibrombenzylsäure (6.9 g, 23.6 mmol) wird in MeOH (150 ml) gelöst und bei 0°C gerührt. Man tropft unter Rühren konz. H₂SO₄ (21.5 ml) zu und erhitzt anschließend 3 h unter Rückfluss. Nach dem Einengen im Vakuum wird der erhaltene Rückstand in CH₂Cl₂ (150 ml) gelöst und mit halbkonzentrierter wässriger NaCl-Lösung (2 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedunstet. Man erhält die Titelverbindung (7.19 g) als farblose Kristalle. DC [PE:EE (8.5:1.5)], $R_f = 0.71$.

MS: ber.: C₈H₆O₂Br₂ (308.0), gef.: [M⁺] 308.0

A13. [3,5-Bis-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-phenyl]-essigsäuremethylester

3,5-Dibrombenzylsäuremethylester (4.0 g, 12.9 mmol) wird in Et₃N (90 ml) gelöst und mit CuBr·SMe₂ (0.29 g) versetzt und 10 min. bei RT gerührt. Anschließend wird Pd(PPh₃)₄ (0.69 g) zugegeben und weitere 10 min. bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch tropft man Propargylalkohol (3.8 ml, 64.4 mmol) und rührt 30 min. bei RT und anschließend 4 h bei 80°C. Dann wird das Reaktionsgemisch mit halbgesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (200 ml) versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedunstet. Die weitere Reinigung mittels Flash-Chromatographie [Tol/Ac (8:2)] ergibt die Titelverbindung (3.11 g) als schwach gelbes Öl. DC [Tol/Ac (75:25)], $R_f = 0.43$.

MS: ber.: C₁₄H₁₄O₄ (258.3), gef.: [MNH₄⁺] 276.0

A14. [3-[3-(tert-Butyl-dimethylsilyloxy)-prop-1-ynyl]-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-phenyl]-essigsäuremethylester

[3,5-Bis-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-phenyl]-essigsäuremethylester (8.9 g, 34.5 mmol) wird in DMF (250 ml) gelöst, bei 0°C mit Imidazol (3.6 g, 53.2 mmol) versetzt und anschließend wird eine Lösung von TBDMSCl (3.6 g, 24.2 mmol) in DMF (100 ml) langsam zugetropft. Nach ca. 1 h lässt man die Reaktionslösung auf RT erwärmen, setzt wässrige NH₄Cl-Lösung zu und extrahiert mit EE (3 x 100 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedunstet. Die anschließende Reinigung mittels Flash-Chromatographie [Tol/Ac (9:1)] liefert die Titelverbindung (4.8 g) als gelbe Flüssigkeit. DC [Tol/Ac (9:1)], $R_f = 0.50$.

MS: ber.: $C_{21}H_{28}O_4Si$ (372.54), gef.: $[MNH_4^+]$ 390.1

A 15. 3-N-tert-butoxycarbonylaminoethylbenzylamin

Die Titelverbindung wurde nach der Vorschrift von Cross, R.; Duener, G.; Goebel, M.; Michael, W. *Liebigs Ann. Chem.* 1994, 1, 49-58 hergestellt.

A 16. 4-Aminomethyl-2-N-tert-butoxycarbonylamino-pyridin

Die Titelverbindung wird entsprechend den Vorschriften in der internationalen Patentanmeldung WO00/14097 hergestellt.

A 17. 5-Aminomethyl-2-N-tert-butoxycarbonylamino-pyridin

Die Titelverbindung wird entsprechend den Vorschriften in der internationalen Patentanmeldung WO00/14097 hergestellt.

Allgemeine Vorschrift II:

Zu einer Lösung von Verbindung A14 (1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (8 ml) gibt man N,N-Carbonyldiimidazol (0.25 g, 1.5 mmol) und rührt 2-3 h bei RT. Die Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (8 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wässrigen NaCl-Lösung (12 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedunstet. Der erhaltene Rückstand wird in absolutem CH_2Cl_2 (8 ml) gelöst, jeweils mit dem entsprechenden Kopfgruppenbaustein (A15 – A17; 1.1 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit CH_2Cl_2 (8 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wässrigen NH_4Cl -Lösung (12 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedunstet. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie [Tol/Ac (9:1)] und liefert die Titelverbindungen A18 – A20.

A18. [3-{3-[3-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-benzylcarbonyloxy]-prop-1-ynyl}-5-(3-tert-butyl-dimethylsilanyloxy-prop-1-ynyl)-phenyl]-essigsäuremethylester

Verbindung A14 (2.8 g, 7.6 mmol) wird nach der allgemeinen Vorschrift II mit N,N-Carbonyldiimidazol (2.15 g, 13.3 mmol) und Verbindung A15 (2.75 g, 11.6 mmol) umgesetzt. Die Titelverbindung (4.4 g) wird als farbloses Öl erhalten. DC [Tol/Ac (9:1), R_f = 0.61.

MS: ber.: $C_{35}H_{46}N_2O_7Si$ (634.4), gef.: $[MH^+]$ 634.5, $[MNH_4^+]$ 651.9 und $[MNa^+]$ 657.2

A19. [3-{3-(2-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-4-yl-methylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl}-5-(3-tert-butyl-dimethylsilanyloxy-prop-1-ynyl)-phenyl]-essigsäuremethylester

Verbindung A14 (1.0 g, 2.7 mmol) wird nach der allgemeinen Vorschrift II mit N,N-Carbonyldiimidazol (0.66 g, 4.1 mmol) und Verbindung A16 (0.6 g, 2.7 mmol) umgesetzt. Die Titelverbindung (1.7 g) wird als farbloses Öl erhalten. DC [Tol/Ac (9:1), R_f = 0.33.

MS: ber.: $C_{33}H_{43}N_3O_7Si$ (621.8), gef.: $[MH^+]$ 621.9

A20. [3-[3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl-methylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-(3-tert-butyl-dimethylsilyloxy-prop-1-ynyl)-phenyl]-essigsäuremethylester

Verbindung A14 (1.2 g, 3.2 mmol) wird nach der allgemeinen Vorschrift II mit N,N-Carbonyldiimidazol (0.8 g, 4.9 mmol) und Verbindung A17 (0.8 g, 3.5 mmol) umgesetzt. Die Titelverbindung (1.79 g) fällt als farbloses Öl an. DC [Tol/Ac (9:1)], $R_f=0.47$.

MS: ber.: $C_{33}H_{43}N_3O_7Si$ (621.8), gef.: $[MH^+]$ 622.0 und $[MNa^+]$ 644.0

Allgemeine Vorschrift III:

Zu einer Lösung der jeweiligen Verbindungen A18 – A20 (1.0 mmol) in THF (15 ml) gibt man eine 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF (1.1 ml, 1.1 mmol) und rührt 1-1.5 h bei RT. Anschließend wird die Reaktionslösung mit CH_2Cl_2 (30 ml) verdünnt und mit einer halbgesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung (30 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie [Tol/Ac (8:2)]. Man erhält die Titelverbindungen A21 – A23 als farblose und leicht gelbliche Feststoffe.

A21. [3-[3-[3-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-benzylcarbonyloxy]-prop-1-ynyl]-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-phenyl]-essigsäuremethylester

Die Umsetzung von Verbindung A18 (4.35 g, 6.85 mmol) erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift III mit einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF (7.8 ml, 7.8 mmol). Die Titelverbindung (2.0 g) wird als leicht gelblicher Feststoff erhalten. DC [Tol:Ac (9:1)], $R_f=0.15$.

MS: ber.: $C_{29}H_{32}N_2O_7$ (520.7), gef.: $[MNH_4^+]$ 537.9 und $[MNa^+]$ 543.2

A22. [3-[3-(2-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-4-yl-methylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-phenyl]-essigsäuremethylester

Die Umsetzung von Verbindung A19 (2.07 g, 3.33 mmol) erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift III mit einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF (3.7 ml, 3.7 mmol). Die Titelverbindung (0.95 g) wird als leicht gelblicher Feststoff erhalten. DC [Tol/Ac (8:2)], $R_f=0.28$.

MS: ber.: $C_{27}H_{29}N_3O_7$ (507.6), gef.: $[MH^+]$ 507.9 und $[MNa^+]$ 529.9

A23. [3-[3-(6-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl-methylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-phenyl]-essigsäuremethylester

Die Umsetzung von Verbindung A20 (1.75 g, 2.81 mmol) erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift III mit einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF (3.1 ml, 3.1 mmol). Die Titelverbindung (0.56 g) wird als farbloser Feststoff erhalten. DC [Tol:Ac (8:2)], $R_f=0.32$.

MS: ber.: $C_{27}H_{29}N_3O_7$ (507.6), gef.: $[MH^+]$ 507.9 und $[MNa^+]$ 530.0

A24. 4-Azido-1-[3-(3-tert-butyloxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-propanoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester

1,61 g (5,7 mmol) 3-[3-(tert-Butyloxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-propionsäure (Ausgangsverbindung A25) werden in 14 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 2,1 ml DIPEA versetzt. Nach 5 Min. Rühren werden 2,2 g (5,7 mmol) HBTU zugegeben und nach weiteren 5 Min. 1,0 g (4,8 mmol) (2S,4S)-4-Azidoprolin-methylester-hydrochlorid. Es wird über Nacht bei RT gerührt, dann mit Ethylacetat und Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird jeweils einmal mit 1N Natronlauge, 1N Salzsäurelösung, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Tol/Ac (8:2)] über eine Kieselgelsäule. Man erhält die Titelverbindung (1,5 g) als farbloses Öl. DC, Kieselgel (Glasplatten), [Toluol/Aceton (8:2)], $R_f = 0,31$. Das Massenspektrum zeigt den Molekülpeak MNH_4^+ bei 449 Da.

A25. 3-[3-(tert-Butyloxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-propionsäure

19,46 g 3-[3-(Amino-methyl)-phenyl]-propionsäure-methylester-hydrochlorid (Ausgangsverbindung A26) werden in 200 ml Dichlormethan gelöst und unter Rühren bei 0°C nacheinander mit 27 ml Triethylamin und einer Lösung von 16,8 g Di-tert-butyldicarbonat in 10 ml Dichlormethan versetzt. Es wird 1 h bei 0°C und weitere 3 h bei RT gerührt, dann wird die Reaktionslösung zweimal mit 0,1N Salzsäurelösung, dann mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand (13,5 g) in 188 ml Tetrahydrofuran gelöst und 38 ml 2N Natronlauge zugegeben. Es wird über Nacht bei RT gerührt, dann mit 4N Salzsäurelösung neutralisiert und das organische Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der dabei entstehende farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 12,8 g der Titelverbindung, deren Massenspektrum zeigt den Molekülpeak MNH_4^+ bei 297 Da.

A26. 3-[3-(Amino-methyl)-phenyl]-propionsäure-methylester-hydrochlorid

12,5 g (E)-3-(3-Cyano-phenyl)-acrylsäure-methylester (Ausgangsverbindung A27) werden in einer Mischung aus 130 ml Methanol und 8 ml Essigsäure gelöst und über 1,3 g Palladium/Kohle (10%) 4 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrührt und dann eine Lösung von Chlorwasserstoff in Ether zugegeben. Der dabei entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 19,5 g der Titelverbindung. Das Massenspektrum zeigt den Molekülpeak MH^+ bei 194 Da.

A27. (E)-3-(3-Cyano-phenyl)-acrylsäure-methylester

7,31 ml (74,5 mmol) Acrylsäure-methylester, 13,6 g (74,5 mmol) 3-Brombenzonitril und 6,6 g (74,5 mmol) Natriumacetat werden in 100 ml DMF suspendiert und 30 min auf 120°C erhitzt bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Danach wird eine Lösung aus 4,0 g Palladiumacetat und 21,0 g Tri-p-Tolylphosphin in 5 ml DMF zur Reaktionslösung getropft und 2 h bei 120°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 500 ml Wasser verdünnt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach Trocknen im Hochvakuum und Umkristallisieren aus Ethylacetat/Petrolether erhält man 12,6 g der Titelverbindung. Das Massenspektrum zeigt den Molekülpeak M^+/MH^+ bei 187 Da.

A28. 4-Azido-{1-[3-(4-tert-butyloxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-propanoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester

2,70 g (9,5 mmol) 3-[4-(tert-Butyloxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-propionsäure (Ausgangsverbindung A29) werden in 40 ml DMF gelöst und mit 2,7 ml Triethylamin versetzt. Nach 5 Min. Rühren werden 3,63 g HBTU zugegeben und nach weiteren 5 Min. 2 g (2S,4S)-4-Azidoprolin-methylesterhydrochlorid. Es wird über Nacht bei RT gerührt, dann mit Ethylacetat und Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird jeweils einmal mit 1N Natronlauge, 1N Salzsäurelösung, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 4,1 g der Titelverbindung als helloranges Öl. Das Massenspektrum zeigt den Molekülpeak MNH_4^+ bei 449 Da.

A29. 3-[4-(tert-Butyloxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-propionsäure

4,65 g 3-[4-(Amino-methyl)-phenyl]-propionsäure-methylester-hydrochlorid (Ausgangsverbindung A30) werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und unter Rühren bei 0°C nacheinander mit 6,17 ml Triethylamin und einer Lösung von 4,62 g Di-tert-butyldicarbonat in 10 ml Dichlormethan versetzt. Es wird 1 h bei 0°C und weitere 3 h bei RT gerührt, dann wird die Reaktionslösung zweimal mit 0,1N Salzsäurelösung, dann mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand (5,6 g) in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und 13,4 ml 2N Natronlauge zugegeben. Es wird über Nacht bei RT gerührt, dann mit 6,7 ml 4N Salzsäurelösung neutralisiert und das organische Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der dabei entstehende farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 4,65 g der Titelverbindung, deren Massenspektrum zeigt den Molekülpeak MNH_4^+ bei 297 Da.

A30. 3-[4-(Amino-methyl)-phenyl]-propionsäure-methylester-hydrochlorid

5,6 g 3-[4-(Hydroxyimino-methyl)-phenyl]-acrylsäure-methylester (Ausgangsverbindung A31) werden in einer Mischung aus 170 ml Methanol und 50 ml Essigsäure gelöst und über 0,5 g Palladium/Kohle

(10%) 4 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ether verrührt und dann eine Lösung von Chlorwasserstoff in Ether zugegeben. Der dabei entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 4,65 g der Titelverbindung. Das Massenspektrum zeigt den Molekülpeak MH^+ bei 194 Da.

A31. 3-[4-(Hydroxyimino-methyl)-phenyl]-acrylsäure-methylester

4,0 g 3-(4-Formyl-phenyl)-acrylsäure-methylester werden in 40 ml Methanol gelöst und dann nacheinander 1,6 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 1,9 g Natriumacetat zugegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dann mit 300 ml Wasser verdünnt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Nach Trocknen im Hochvakuum und Umkristallisieren aus Ethylacetat/Petrolether erhält man 3,56 g der Titelverbindung. Das Massenspektrum zeigt den Molekülpeak MH^+ bei 206 Da.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen als Inhibitoren der Tryptase wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Humane Tryptase ist eine Serinprotease, die in humanen Mastzellen das überwiegend vorliegende Protein darstellt. Tryptase umfaßt acht eng verwandte Enzyme ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1a$, $\beta 1b$, $\beta 2$, $\beta 3$, mMCP-7-like-1, mMCP-7-like-2; 85 bis 99 % Sequenzidentität) (vgl. Miller et al., J. Clin. Invest. 84 (1989) 1188-1195; Miller et al., J. Clin. Invest. 86 (1990) 864-870; Vanderslice et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 87 (1990) 3811-3815; Pallaoro et al., J. Biol. Chem. 274 (1999) 3355-3362). Nur die β -Trypsasen (Schwartz et al., J. Clin. Invest. 96 (1995) 2702-2710; Sakai et al., J. Clin. Invest. 97 (1996) 988-995) werden jedoch intrazellulär aktiviert und in katalytisch aktiver Form in Sekretgranulen gelagert. Tryptase weist im Vergleich zu anderen bekannten Serinproteasen, wie zum Beispiel Trypsin oder Chymotrypsin einige besondere Eigenschaften auf (Schwartz et al., Methods Enzymol. 244, (1994), 88-100; G. H. Caughey, „Mast cell proteases in immunology and biology“. Marcel Dekker, Inc., New York, 1995). Tryptase aus humanen Gewebe weist eine nicht kovalent verknüpfte tetramere Struktur auf, die durch Heparin oder andere Proteoglycane stabilisiert werden muß, um proteolytisch aktiv zu sein. Tryptase wird zusammen mit anderen Entzündungsmediatoren, wie z. B. Histamin und Proteoglycanen, freigesetzt, wenn humane Mastzellen aktiviert werden. Man vermutet deshalb, daß Tryptase bei einer Reihe von Erkrankungen, insbesondere bei allergischen und entzündlichen Erkrankungen eine Rolle spielt, zum einen aufgrund der Bedeutung der Mastzellen bei solchen Erkrankungen und zum anderen, da bei einer Reihe derartiger Erkrankungen ein erhöhter Tryptase-Gehalt festgestellt wurde. So wird Tryptase u. a. mit folgenden Krankheiten in Zusammenhang gebracht: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergen induzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (z. B. Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale, COPD); interstitielle Lungenerkrankungen; Erkrankungen, die auf allergischen Reaktionen der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (z. B. Nasennebenhöhlen, Augenbindehäute) beruhen, wie beispielsweise allergische Konjunktivitis und allergische Rhinitis; Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (z. B. rheumatische Arthritis); Autoimmun-Erkrankungen wie Multiple Sklerose; desweiteren neurogene Entzündungen, Arteriosklerose und Krebs; außerdem Periodontitis, Anaphylaxis, interstitiale Cystitis, Dermatitis, Psoriasis, Sklerodermie/systemische Sklerose, entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Ulcerative Colitis) und andere. Tryptase scheint insbesondere direkt mit der Pathogenese von Asthma in Zusammenhang zu stehen (Caughey, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16 (1997), 621-628; R. Tanaka, „The role of tryptase in allergic inflammation“ in: Protease Inhibitors, IBC Library Series, 1979, Kapitel 3.3.1-3.3.23).

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, Insbesondere den genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert, vorzugsweise in Form eines Aerosols, wobei die Aerosol-Teilchen fester, flüssiger oder gemischter Zusammensetzung einen Durchmesser von 0,5 bis 10 μm , vorteilhafterweise von 2 bis 6 μm haben.

Die Aerosolerzeugung kann beispielsweise durch druckgetriebene Düsenvernebler oder Ultraschallvernebler, vorteilhafterweise jedoch durch treibgasgetriebene Dosieraerosole oder treibgasfreie Anwendung von mikronisierten Wirkstoffen aus Inhalationskapseln erfolgen.

Je nach verwendetem Inhaliersystem enthalten die Darreichungsformen neben den Wirkstoffen noch die erforderlichen Hilfsstoffe, wie beispielsweise Treibgase (z.B. Frigen bei Dosieraerosolen), oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe, Aromastoffe, Füllstoffe (z.B. Lactose bei Pulverinhalatoren) oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Für die Zwecke der Inhalation stehen eine Vielzahl von Geräten zur Verfügung, mit denen Aerosole optimaler Partikelgröße erzeugt und unter Anwendung einer möglichst patientengerechten Inhalationstechnik appliziert werden können. Neben der Verwendung von Vorsatzstücken (Spacer, Expander) und bimenförmigen Behältern (z.B. Nebulator®, Volumatic®) sowie automatischen Sprühstoßauslösungen (Autohaler®) für Dosieraerosole stehen insbesondere bei den Pulverinhalatoren eine Reihe von technischen Lösungen zur Verfügung (z.B. Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® oder der in der

europäischen Patentanmeldung EP 0 505 321 beschriebene Inhalator), mit denen eine optimale Wirkstoffapplikation erzielbar ist.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe bei systemischer Therapie (p. o. oder i. v) liegt zwischen 0,1 und 10 mg pro Kilogramm und Tag.

Biologische Untersuchungen

Die dokumentierten pathophysiologischen Effekte der Mastzell-Tryptase werden direkt durch die enzymatische Aktivität der Protease bewirkt. Dementsprechend werden sie durch Inhibitoren, die die enzymatische Aktivität der Tryptase hemmen, reduziert bzw. blockiert. Ein geeignetes Maß für die Affinität eines reversiblen Inhibitors zur Zielprotease ist die Gleichgewichts-Dissoziationskonstante K_i des Enzym-Inhibitor-Komplexes. Dieser K_i -Wert kann über den Einfluß des Inhibitors auf die Tryptase-induzierte Spaltung eines chromogenen Peptid-p-Nitroanilid-Substrates oder eines fluorogenen Peptid-Aminomethylcumarin-Substrates bestimmt werden.

Methodik

Die Dissoziationskonstanten für die Tryptase-Inhibitor-Komplexe werden unter Gleichgewichtsbedingungen entsprechend den allgemeinen Vorschlägen von Bieth (Bieth JG, Pathophysiological Interpretation of kinetic constants of protease inhibitors, Bull. Europ. Physiopath. Resp. 16:183-195, 1980) und den Methoden von Sommerhoff et al. (Sommerhoff CP et al., A Kazal-type inhibitor of human mast cell tryptase: Isolation from the medical leech *Hirudo medicinalis*, characterization, and sequence analysis, Biol. Chem. Hoppe-Seyler 375: 685-694, 1994) bestimmt.

Menschliche Tryptase wird aus Lungengewebe rein dargestellt oder rekombinant hergestellt; die mittels Titration bestimmte spezifische Aktivität der Protease beträgt üblicherweise größer 85 % des theoretischen Wertes. Konstante Mengen der Tryptase werden in Gegenwart von Heparin (0,1-50 µg/ml) zur Stabilisierung der Protease mit aufsteigenden Mengen der Inhibitoren inkubiert. Nach Gleichgewichtseinstellung zwischen den Reaktionspartnern wird die verbleibende Enzymaktivität nach Zugabe des Peptid-p-Nitroanilid-Substrates tos-Gly-Pro-Arg-pNA bestimmt, dessen Spaltung über 3 min bei 405 nm verfolgt wird. Alternativ kann die enzymatische Restaktivität auch mit fluorogenen Substraten bestimmt werden. Die apparenten Dissoziationskonstanten K_{iapp} (d.h. in der Gegenwart von Substrat) werden anschließend durch Anpassung der Enzymgeschwindigkeiten an die allgemeine Gleichung für reversible Inhibitoren (Morrison JF, Kinetics of the reversible inhibition of enzyme catalysed reactions by tight-binding inhibitors, Biochim. Biophys. Acta 185, 269-286, 1969) mittels nicht linearer Regression ermittelt:

$$V_i/V_0 = 1 - \{E_t + I_t + K_{iapp} - [(E_t + I_t + K_{iapp})^2 - 4E_t I_t]^{1/2}\} / 2E_t$$

Dabei sind V_i und V_0 die Geschwindigkeiten in der Gegenwart bzw. Abwesenheit des Inhibitors und E_t und I_t die Konzentrationen der Tryptase und des Inhibitors.

Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten apparenten Dissoziationskonstanten ergeben sich aus der folgenden Tabelle A, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Verbindungen in den Beispielen entsprechen [$pK_{lapp} = -\log K_{lapp} \text{ (mol/l)}$].

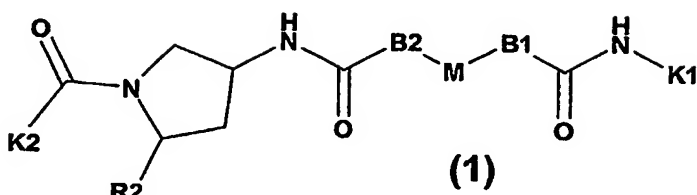
Tabelle A

Hemmung der humanen Tryptase

Verbindung	pK_{lapp}
1	8.62
2	8.27
3	7.80
4	6.57
5	6.00
6	7.19

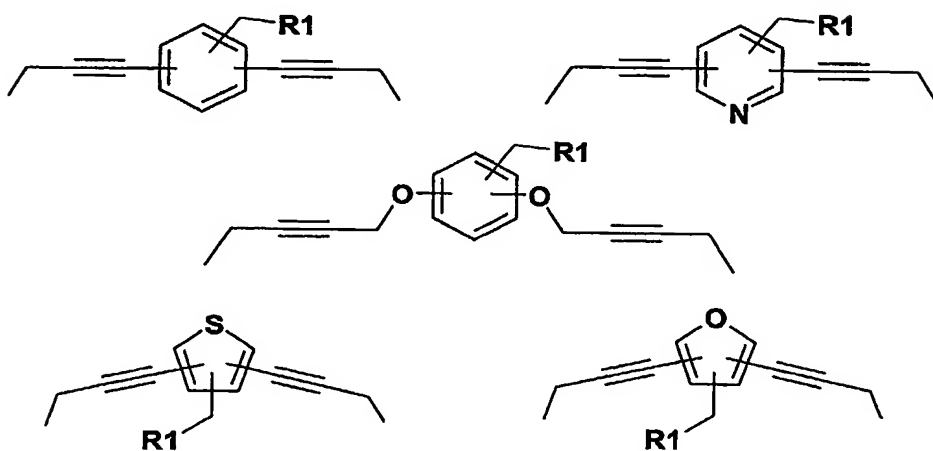
26. Juli 2002

1. Verbindungen der Formel 1



worin

M einen Zentralbaustein ausgewählt aus folgender Übersicht darstellt



wobei

R1 Hydroxycarbonyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl bedeutet,

B1 und B2 gleich oder verschieden sind und -O-, -NH-, -O-(CH₂)_m-O- oder -O-(CH₂)_m-NH- bedeuten,
m für 1, 2, 3 oder 4 steht,

K1 -B3-Z1-B5-X1 bedeutet,

K2 -B4-Z2-B6-X2 bedeutet,

B3 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,

B4 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,

B5 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,

B6 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden sind und Amino, Aminocarbonyl, Amidino oder Guanidino bedeuten,

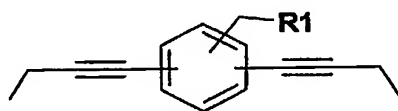
Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5,2-Pyridinylen, 3,6-Pyridinylen, 4,2-Pyridinylen, 1,3-Phenylene, 1,4-Phenylene, 1,3-Cyclohexylene oder 1,4-Cyclohexylene bedeuten,

R2 -C(O)OR3 oder -C(O)N(R4)R5 bedeutet, wobei

R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl, 3-7C-Cycloalkylmethyl oder Benzyl bedeutet,

R4 und R5 unabhängig voneinander Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeuten, oder worin R4 und R5 gemeinsam und unter Einschluss des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 1-Hexahydroazepinyl-, 1-Piperazinyl- oder 4-Morpholinylrest darstellen, sowie die Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, worin M folgenden Zentralbaustein darstellt



wobei

R1 Hydroxycarbonyl oder 1-4C-Alkoxycarbonyl bedeutet,

B1 und B2 gleich oder verschieden sind und -O- oder -O-(CH₂)_m-O- bedeuten,

m für 2 steht,

K1 -B3-Z1-B5-X1 bedeutet,

K2 -B4-Z2-B6-X2 bedeutet,

B3 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,

B4 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,

B5 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,

B6 eine Bindung oder 1-2C-Alkylen bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden sind und Amino oder Amidino bedeuten,

Z1 3,6-Pyridinyl, 4,2-Pyridinyl, 1,3-Phenyl oder 1,4-Phenyl bedeutet,

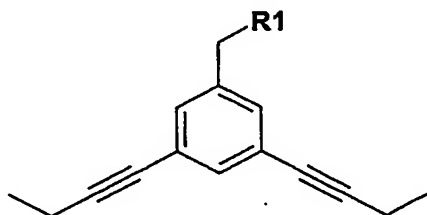
Z2 1,3-Phenyl oder 1,4-Phenyl bedeutet,

R2 -C(O)OR₃ bedeutet, wobei

R3 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl, 3-7C-Cycloalkylmethyl oder Benzyl bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1, worin M folgenden Zentralbaustein darstellt



wobei

R1 Methoxycarbonyl bedeutet,

B1 und B2 gleich sind und -O- bedeuten,

K1 -B3-Z1-B5-X1 bedeutet,

K2 -B4-Z2-B6-X2 bedeutet,

B3 Methylen bedeutet,

B4 Ethylen bedeutet,

B5 eine Bindung oder Methylen bedeutet,

B6 Methylen bedeutet,

X1 und X2 gleich sind und Amino bedeuten,

Z1 3,6-Pyridinylen, 4,2-Pyridinylen, 1,3-Phenylen oder 1,4-Phenylen bedeutet,

Z2 1,3-Phenylen oder 1,4-Phenylen bedeutet,

R2 Methoxycarbonyl bedeutet,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

4. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1 ausgewählt aus

4-(3-{3-[3-(3-Aminomethyl-benzylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-methoxy-carbonylmethyl-phenyl}-prop-2-
inyloxy-carbonylamino)-1-[3-(3-aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,
4-(3-{3-[3-(3-Aminomethyl-benzylcarbonyloxy)-prop-1-ynyl]-5-methoxy-carbonylmethyl-phenyl}-prop-2-
inyloxy-carbonylamino)-1-[3-(4-aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester,
1-[3-(3-Aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-4-(3-{3-[3-(6-amino-pyridin-3-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-
ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl}-prop-2-inyloxy-carbonylamino)-pyrrolidin-2-
carbonsäuremethylester,

1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-4-(3-{3-[3-(6-amino-pyridin-3-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-
ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl}-prop-2-inyloxy-carbonylamino)-pyrrolidin-2-
carbonsäuremethylester,

1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-4-(3-{3-[3-(2-amino-pyridin-4-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-
ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl}-prop-2-inyloxy-carbonylamino)-pyrrolidin-2-
carbonsäuremethylester,

1-[3-(3-Aminomethyl-phenyl)-propanoyl]-4-(3-{3-[3-(2-amino-pyridin-4-ylmethylcarbonyloxy)-prop-1-
ynyl]-5-methoxycarbonylmethyl-phenyl}-prop-2-inyloxy-carbonylamino)-pyrrolidin-2-
carbonsäuremethylester,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel 1 nach Anspruch 1 zusammen mit üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen.

6. Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
8. Verwendung von Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Dermatosen.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel 1 nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen.

26. Juli 2002

Zusammenfassung

Verbindungen der Formel 1, worin M, B1, B2, R2, K1 und K2 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Tryptase-Inhibitoren.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.